Dermatologische Universitätsklinik Basel
(Vorsteher: Prof. *R. Schuppli*)
(Arbeit unter Leitung von Dr. *A. Löffler*)

Ein Beitrag zur Ursache der multiformen Erytheme

Katamnestische Untersuchung des Krankengutes der Dermatologischen Universitätsklinik Basel (1931–1965)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Peter JENNY

von Diegten BL

1967

BASEL (Schweiz) S. KARGER AG NEW YORK

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. *R. Schuppli*

Tag der Promotion: 13. März 1967

Sonderdruck aus «Dermatologica», Supplementum ad Vol. 138 (1969)

Einleitung

Mit zunehmender Verwendung differenter Medikamente hat besonders in neuerer Zeit in der medizinischen Literatur die Zahl von Beobachtungen über das Auftreten von Exanthemen vom Typus des Stevens-Johnson Syndrom (St.-J. S.) in fraglichem Kausalzusammenhang mit Medikamenten zugenommen.

Zweck dieser Studie war es, die im Beobachtungsgut der Dermatologischen Universitätsklinik Basel untersuchten Fälle von multiformen Erythemen, unter die auch das Stevens-Johnson Syndrom einzureihen ist, auf diesen Zusammenhang hin zu prüfen. Dabei wurde der Medikamentengruppe der Sulfonamide besonderes Interesse beigemessen.

Im Folgenden werden die multiformen Erytheme in zwei Gruppen unterteilt: Erytheme vom Typus des Erythema exsudativum multiforme maius (E. e. m. maius) und des Erythema exsudativum multiforme minus (E. e. m. minus).

Von E. e. m. minus wird gesprochen, wenn entweder die klassischen, 1866 von *Hebra* beschriebenen Hautveränderungen vorliegen oder wenn zusätzlich diskrete und lokalisierte Schleimhautveränderungen hinzugekommen sind, ohne wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes.

Demgegenüber wird vom E. e. m. maius gesprochen, wenn zu den klassischen Hautveränderungen schwere und meist ausgedehnte Schleimhautveränderungen hinzugekommen sind, oft mit Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes.

Ätiologie und Pathogenese der multiformen Erytheme sind im wesentlichen noch unabgeklärt und sicher uneinheitlich. Offen ist auch die Frage, welche Beziehungen zwischen dem Lyell-Syndrom, das 1956 von *Lyell* unter dem Namen «Toxic epidermal necrolysis» beschrieben wurde, und dem Erythema exsudativum multiforme maius bestehen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544303_0112

I. Eigene Untersuchungen im Zusammenhang mit multiformen Erythemen

A. Der Rahmen unserer Untersuchungen

Eingangs wurde auf die Unsicherheit bei der Ätiologie der multiformen Erytheme hingewiesen. Eine Möglichkeit, aus dieser Unsicherheit herauszukommen, besteht in der sehr intensiven Abklärung jedes Einzelfalles. Solche Untersuchungen sind selten systematisch durchgeführt worden und sind aus technischen Gründen mancherorts nicht möglich.

Die Aufzeichnungen der Dermatologischen Universitätsklinik Basel aus den Jahren 1931–65 über Fälle von multiformen Erythemen liegen dieser Untersuchung zugrunde. In diesen Jahren wurden die erwähnten Fälle nicht alle nach einheitlichen Kriterien untersucht und getestet. Dadurch wird eine statistische Auswertung erschwert. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher ein anderer Weg gewählt, um anhand dieser Fälle trotzdem zu einer Aussage zu kommen.

Indirekt kann aus der Gesamtzahl dieser Fälle, wie wir zeigen werden, trotzdem eine Schlussfolgerung bezüglich Ätiologie gezogen werden, und zwar eine Schlussfolgerung per exclusionem, d. h. durch Ausschluss bestimmter Faktoren. *Indirekt* ist diese Schlussfolgerung zu bezeichnen, weil unsere Aussage unter Zuhilfenahme der nachstehenden Grössen erfolgt:

1. Jahrestotale aller Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik,

2. Jahrestotale aller stationär behandelten Patienten des Bürgerspitals Basel,

3. Übersicht über die jährliche Zunahme der mittleren Wohnbevölkerung des Kantons Basel-Stadt,

4. Übersicht über den jährlichen Gesamt-Medikamentenverbrauch der Spitalapotheke des Bürgerspitals Basel,

5. Übersicht über den jährlichen Gesamtverbrauch an Sulfonamiden durch diese Apotheke.

Im Rahmen einer ersten Untersuchung wurde unter Zuhilfenahme der Punkte 1–3 zu ermitteln versucht, ob die multiformen Erytheme (E. e. m. maius und minus separat aufgeführt) absolut im Zunehmen oder im Abnehmen begriffen sind.

Im Rahmen einer zweiten Untersuchung wurden unter Zuhilfenahme der Punkte 4 und 5 die Resultate der ersten Untersuchung zum Medikamentenverbrauch am Bürgerspital Basel in Beziehung gesetzt. Der Anlass für diesen Vergleich ist folgender: es ist bekannt, dass im Rahmen der stürmischen Entwicklung der medizinischen Wissenschaften in den meisten Ländern, besonders im letzten Jahrzehnt, der Medikamentenverbrauch enorm angestiegen ist. Mit der zunehmenden und meist erfolgreichen Verwendung differenter Medikamente wurde zu Recht auch das Interesse für die Nebenerscheinungen der Medikamente geweckt. Da sich anhand von Einzelfällen nur wenig über die Vor- und Nachteile einer Medikation aussagen lässt, wurden andere Wege gesucht: *Gruppenuntersuchungen* anhand eines grösseren Krankengutes sind zur Ermittlung solcher Fragen geeignet. Da sich in der Literatur der letzten Jahre nicht selten der Hinweis findet, die Häufigkeit der multiformen Erytheme habe in Abhängigkeit des Medikamentenverbrauches zugenommen, besonders aber des Verbrauches langwirkender Sulfonamide, wurde diese Frage im Rahmen der vorliegenden Studie aufgenommen.

B. Die Häufigkeit der multiformen Erytheme in unserem Krankengut

Wir untersuchten, wie oben erwähnt, katamnestisch die Aufzeichnungen über Patienten mit multiformen Erythemen, die im Bürgerspital Basel in den Jahren 1931–65 stationär oder ambulant behandelt worden waren. Diese Fälle setzen sich zusammen aus solchen des Formenkreises E. e. m. minus und E. e. m. maius. Fälle von E. e. m. minus wurden häufig ambulant behandelt, entstammen also der

Statistik der Dermatologischen Poliklinik. Demgegenüber mussten Patienten mit E. e. m. maius meist hospitalisiert werden.

Patientenkarten oder Krankengeschichten der von uns erfassten Patienten waren unter den folgenden Diagnosen rubriziert: Erythema exsudativum multiforme, Ectodermose érosive pluriorificielle, Stevens-Johnson Syndrom. Nachkontrolliert wurden auch die Diagnosen Lyell-Syndrom und Dermatitis medicamentosa (unter Dermatitis medicamentosa haben wir alle stationären Aufzeichnungen nachkontrolliert, die ambulanten soweit als möglich).

Es sei hier vorweggenommen, dass wir in den 35 Jahren, über welche sich unsere Untersuchung erstreckt, einen einzigen Fall eines Lyell-Syndroms fanden (siehe unten).

Fälle von Dermatitis medicamentosa waren, soweit sie das Bild eines E. e. m. zeigten, unter dieser Diagnose aufgeführt. Stationäre Fälle von Dermatitis medicamentosa, die nicht das Bild eines Erythema exsudativum multiforme zeigten, fanden sich im Verlauf von 35 Jahren 12, also eine geringe Anzahl. Im Rahmen dieser Arbeit wird nicht näher auf diese Fälle eingegangen.

Ambulante Fälle von Dermatitis medicamentosa waren ebenfalls selten und werden hier nicht weiter erwähnt.

Zusammenfassend darf festgehalten werden, dass im Krankengut der Dermatologischen Klinik und Poliklinik Basel in der Zeitspanne unserer Enquête Fälle, die unter der Diagnose «Dermatitis medicamentosa» liefen, selten sind und nicht zugenommen haben.

Tabelle I und Abbildung 1 geben eine Übersicht über die Häufigkeit der multiformen Erytheme in unserem Krankengut der Jahre 1931–1965. Dort zeigt sich, dass sich die jährliche Anzahl multiformer Erytheme zusammensetzt aus einer kleinen, recht konstant bleibenden Anzahl von Erythemen vom Typus E. e. m. maius (0–2 Fälle pro Jahr), sowie einer etwas höheren und grössenmässig mehr schwankenden Anzahl von Fällen aus dem Formenkreis E. e. m. minus. Schwankungen des Jahrestotals werden also im wesentlichen durch Schwankungen innerhalb der letztgenannten Gruppe verursacht.

1. Erythema exsudativum multiforme minus

In den Jahren 1931–1936 fanden wir dieses Krankheitsbild mit einem Jahresdurchschnitt von 23 Fällen nicht so selten. Von 1937–1951 findet sich dann eine sinkende Frequenz mit einem Jahresdurchschnitt von 14. Das Minimum von 6 Fällen wird im Jahre 1944 erreicht. Wir sind nicht in der Lage, die Gründe für diese Schwankung aufzuzeigen. Zu erwähnen bleibt, dass ein Teil dieser Zeitspanne in die Jahre

TABELLE I

Jährliche Anzahl der multiformen Erytheme der Jahre 1931–65

	E. e. m. maius	E. e. m. minus
1931	1	23
1932	1	13
1933	–	23
1934	–	27
1935	–	21
1936	1	33
1937	1	13
1938	–	13
1939	2	16
1940	–	24
1941	1	16
1942	1	18
1943	1	14
1944	1	6
1945	2	12
1946	–	13
1947	2	13
1948	–	16
1949	2	12
1950	–	15
1951	–	14
1952	–	23
1953	1	20
1954	1	21
1955	1	15
1956	–	23
1957	–	27
1958	–	26
1959	2	26
1960	–	26
1961	1	24
1962	–	29
1963	2	21
1964	–	29
1965	2	30
Total der Erytheme:	26 *	695

* 2 von 26 Fällen waren Rezidive, die Zahl der Erytheme deckt sich also nicht mit der Patientenzahl. Im Text ist darum von 24 Patienten die Rede.

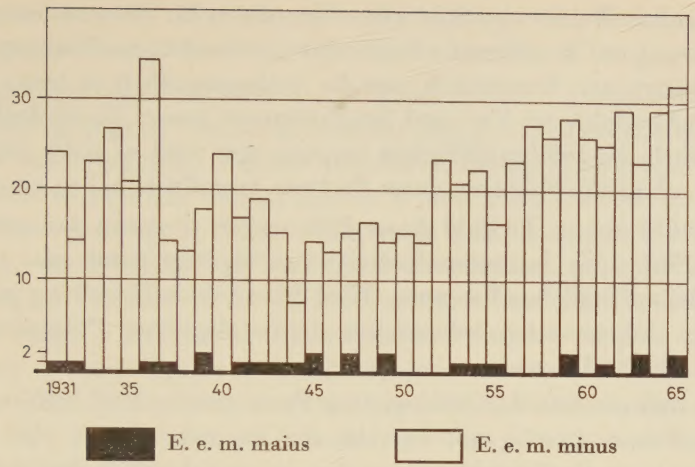
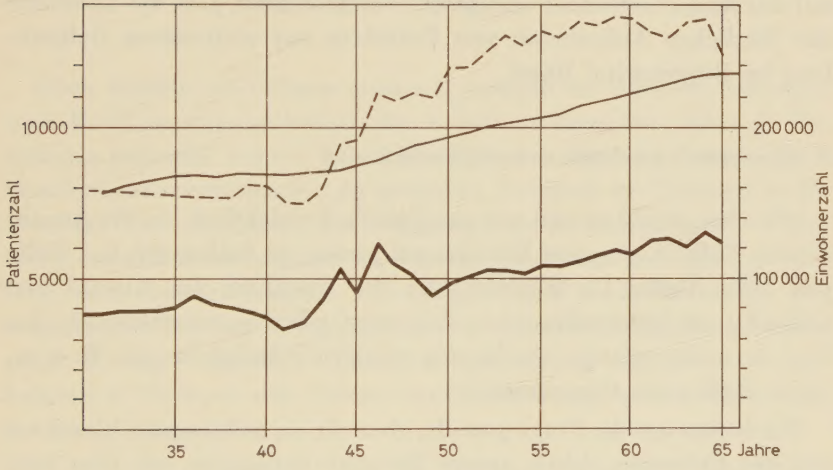


Abb. 1. Jährliche Anzahl der multiformen Erytheme der Jahre 1931–65.



Patientengut der Dermatologischen Klinik und -Poliklinik Basel

Jahrestotal aller stationär behandelten Patienten des Bürgerspitals Basel

Jahresmittel der Einwohnerzahl (mittlere Wohnbevölkernng) des Kantons Basel-Stadt

Abb. 2. Vergleichende Darstellung von Patientenzahlen (Bürgerspital Basel) und Einwohnerzahlen (Kanton Basel-Stadt).

des Zweiten Weltkrieges fällt, einer Zeit, die in der Schweiz bezüglich Ernährung der Bevölkerung durch eine kalorienärmere Nahrung charakterisiert war. Gesamthaft war die Volksgesundheit in jenen Jahren im Vergleich zur Vor- und Nachkriegszeit besser. Es ist denkbar, dass auch die Infektanfälligkeit geringer war und es stellt sich die Frage, ob solche Faktoren unser Problem beeinflusst haben könnten.

Ab 1952 nimmt die Zahl dieser Fälle wieder etwas zu und erreicht 1952–1965 einen Jahresdurchschnitt von 24, liegt damit also wenig über der anfänglichen Frequenz. Wird diese Zahl in Beziehung gesetzt zu den Jahrestotalen behandelter dermatologischer Patienten, so zeigt sich das Folgende:

Die Jahrestotale dermatologischer Patienten ist 1965 in fast kontinuierlichem Anstieg auf beinahe die doppelte Grösse von 1931 angewachsen. Berücksichtigt man dies, so wird deutlich, dass sich die relative Häufigkeit des E. e. m. minus (und wie wir unten sehen werden auch diejenige des E. e. m. maius) vermindert hat.

Am Rande sei hier erwähnt (s. Abb. 2), dass in der gleichen Zeitspanne eine Zunahme der Bevölkerung des Kantons Basel-Stadt auf das Anderthalbfache erfolgt ist. Parallel damit geht die Zunahme der jährlichen Aufnahmen von Patienten zur stationären Behandlung im Bürgerspital Basel.

2. *Erythema exsudativum multiforme maius*

Wie oben erwähnt und wie aus Tabelle I ersichtlich, ist die Anzahl solcher Fälle in unserem Krankengut gering: es finden sich 0–2 Fälle pro Jahr. Unter Berücksichtigung der Zunahme der Anzahl von behandelten dermatologischen Patienten gilt das, was oben für das E. e. m. minus gesagt wurde: die relative Häufigkeit von E. e. m. maius Fällen hat abgenommen.

Wir haben uns die Frage gestellt, ob nicht ein bestimmtes Krankengut der Erfassung durch unsere Enquête entgangen sei. Dies mag für einen Teil der Beobachtungen der Universitäts-Kinderklinik Basel zutreffen, ein Krankengut, das im Rahmen einer späteren Studie berücksichtigt werden wird (ein Teil der Fälle des Kinderspitals Basel wurde indessen durch den konsiliarischen Dienst der Dermatologischen Klinik untersucht und darum in unserer Enquête erfasst). Schon heute kann jedoch gesagt werden, dass das Fehlen eines Teils dieses Krankengutes das Ausbleiben der erwarteten Zunahme der An-

zahl multiformer Erytheme (in Abhängigkeit der Zunahme der Jahrestotale hospitalisierter Patienten) nicht erklären kann.

Hier seien vergleichsweise einige Zahlen aus der Literatur über die absolute Häufigkeit von Erythemen aus dem Formenkreis des E. e. m. maius wiedergegeben: *Fletcher und Harris* berichten aufgrund einer Beobachtungsperiode von 12 Jahren in New York über nur 28 Fälle von Stevens-Johnson Syndrom aus einer Zahl von rund 72 000 Patienten eines Spitals für kontagiöse Krankheiten. *Howard* hat in Boston im Verlauf von 14 Jahren nur 10 solcher Fälle beobachtet (ohne Angabe auf welche Patientenzahl bezogen). *Claxton* hat in Sydney in einem Spital in der Fünfjahresperiode 1945–1949 7 derartige Fälle beobachtet, in derjenigen 1950–1954 8, in derjenigen 1955–1959 12 und hat auf Grund dessen den Eindruck, dass diese Fälle zunähmen.

C. Beziehungen zwischen Krankengut und Medikamentenverbrauch

Oben wurden die Gründe genannt, weshalb wir unser Krankengut zum Medikamentenverbrauch der korrespondierenden Jahre in Beziehung gebracht haben. Um Anhaltspunkte über die Grösse dieses Medikamentenverbrauches zu gewinnen, konnten wir Einsicht in die Statistik der Apotheke des Bürgerspitals Basel nehmen*. Diese liefert sämtliche Medikamente für die Medizinische, Chirurgische, ORL und Dermatologische Universitätsklinik und -Poliklinik. Ein wesentlicher Teil der Medikamente wurde für die Behandlung stationärer Kranker verwendet (dagegen werden den Patienten der Ambulatorien Rezepte zum Bezug der Medikamente in den Apotheken der Stadt ausgestellt).

Retrospektiv erfassbar durch die Spitalapotheke sind nicht direkt die Zahlen behandelter Patienten, sondern die für Medikamente aufgewendeten Geldbeträge. Aus diesen lässt sich indirekt auf die approximative Anzahl behandelter Patienten schliessen.

---

* An dieser Stelle sei Herrn Dr. *Lehmann*, Chefapotheker des Bürgerspitals Basel, unser herzlicher Dank für seine bereitwillige Mithilfe bei dieser Enquête ausgesprochen.

Abbildung 3 zeigt synoptisch neben der jährlichen Anzahl von Patienten mit E. e. m. minus und E. e. m. maius den durch die Spitalapotheke für den Gesamt-Medikamentenverbrauch (per oral verabreichter Medikamente) aufgewendeten Geldbetrag (gestrichelte Linie) sowie gesondert den jährlich für Sulfonamide aufgewendeten Betrag (ausgezogene Linie).

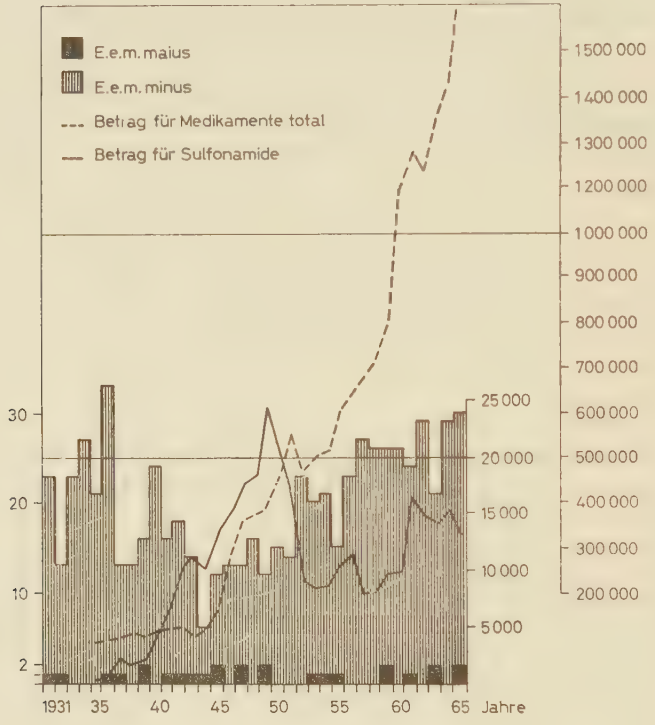


Abb. 3. Multiforme Erytheme und Medikamentenverbrauch.

Bemerkungen zu Abbildung 3: Die aufgeführten Zahlen für das E. e. m. minus und maius wurden von Tabelle I übernommen. Der Gesamt-Medikamentenverbrauch blieb bis 1944 mit 80 000–120 000 Fr. pro Jahr niedrig und relativ konstant. Dann kam es wohl im Zu-

sammenhang mit der Anwendung von Penicillin zu einem starken Anstieg der Kurve bis auf rund 800 000 Fr. im Jahre 1956. Nach kurz dauerndem Rückgang kletterte die Kurve 1960 auf rund 1,1 Mio Fr. und steigt seither konstant weiter, steiler als zuvor. Es ist hier nicht der Ort, die Gründe dafür anzuführen.

Anders verläuft die Kurve für den Jahresverbrauch von Sulfonamiden. Aus technischen Gründen musste für die Darstellung dieser Kurve ein anderer Massstab gewählt werden, verhält sich doch der Betrag «Gesamt-Medikamentenverbrauch» zu «Sulfonamidverbrauch» im Mittel der letzten Jahre in Wirklichkeit wie 100:1.

Die Kurve für den Sulfonamidverbrauch begann 1935 und blieb bis 1936 unter 1000 Fr. pro Jahr. Dann erfolgte ein Anstieg bis auf 7000 Fr. im Jahr 1941, danach bis auf 25 000 Fr. im Jahre 1949, womit ein Maximum erreicht wurde. Wohl im Zusammenhang mit den Antibiotika fiel der Betrag bis 1952 auf 8500 Fr. ab. Er blieb in dieser Grössenordnung bis 1960 ungefähr konstant und stieg dann mit der Einführung der Langzeitsulfonamide etwas an; mit rund 14 000 Fr. pro Jahr ist er seither ziemlich konstant geblieben. Einzelheiten darüber, welche Sulfonamide zu welcher Zeit Bedeutung in der Klinik erlangt haben, gibt eine Tabelle in einer Arbeit von *Struller*.

Diese Sulfonamidkurve ist in verschiedener Hinsicht aufschlussreich: Oben wurde bei ätiologischer Betrachtung der multiformen Erytheme im Rahmen der heute abgrenzbaren Gruppen (1. Infekte, 2. verschiedene Ursachen und 3. Medikamente) darauf hingewiesen, es seien gelegentlich die Proportionen bezüglich der Grösse dieser 3 Gruppen verloren gegangen. Dies gilt wohl vor allem für die Anzahl der Fälle von multiformen Erythemen, bei denen eine Arzneimittelätiologie diskutiert wurde.

Der Verlauf der beiden Medikamentenkurven auf Abbildung 3 zeigt, dass in unserem Krankengut sowohl die Häufigkeit der Fälle von E. e. m. minus als auch diejenige von E. e. m. maius unabhängig vom Gesamt-Medikamentenverbrauch und noch viel deutlicher unabhängig vom Sulfonamidverbrauch sind. Es fällt auf, dass in den Jahren des höchsten Sulfonamidverbrauches die Häufigkeit des E. e. m. minus einen entgegengesetzten Verlauf zeigt. Auch das E. e. m. maius verläuft bezüglich Häufigkeit unabhängig von dieser Sulfonamidkurve.

D. Einzeluntersuchungen an unserem Krankengut

1. Erythema exsudativum multiforme maius

In den Jahren 1931–1965 waren auf der Dermatologischen Klinik 68 Patienten wegen multiformem Exanthem hospitalisiert. Die Durchsicht dieser Fälle zeigt, dass von diesen 68 Beobachtungen 44 der Gruppe E. e. m. minus zuzurechnen sind. Gründe für die Hospitalisation dieser Patienten waren: 1. Abklärungsuntersuchungen; 2. konkomitierende Erkrankungen und/oder Pflegemangel. Die restlichen 24 Patienten litten an Erythemen aus dem Formenkreis des E. e. m. maius. Die Besonderheiten dieser 24 Fälle wurden synoptisch auf Tabelle II zusammengestellt. Dort wurde versucht, aufgrund der in den Krankengeschichten festgehaltenen Angaben im Lichte der heutigen Erkenntnis des Problems über diese Fälle auszusagen.

An Hand von Tabelle II lässt sich über die 24 Fälle von E. e. m. maius folgendes aussagen:

a) Alter und Geschlecht der Patienten

In der Literatur findet sich nicht selten der Hinweis, die schwere Verlaufsform des E. e. m. befalle häufiger Jugendliche *(Caroll)* sowie das männliche Geschlecht *(Thomas)*. Auch *Costello* und *Heite* kommen zu ähnlichen Folgerungen, die durch Beobachtungen während Endemien und Epidemien bestätigt wurden *(Larribaud* und *Fiessinger)*.

Unsere Fälle stützen dies zum Teil: von 24 Patienten waren 17 Männer, 7 Frauen; 12 von 24 Patienten waren weniger als 26 Jahre alt, die restlichen zwischen 26 und 65. (Hier sei nochmals darauf hingewiesen, dass nur ein Teil des Krankengutes des Kinderspitals Basel erfasst wurde.)

b) Morphologie und Ausdehnung von Exanthem und Enanthem

Die Veränderungen der äusseren Haut waren in allen Fällen typisch. Die Veränderungen im Bereich der Augen waren im allgemeinen mild und bestanden in Konjunktivitis. Ulzerierende oder membranöse Prozesse mit bleibenden Residuen, Fälle von Keratitis und Panophthalmie, wie sie von *Stevens and Johnson*, später auch von *Thomas*

TABELLE II

(Übersicht über 24 Fälle von E. e. m. maius 1931–1965)

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Hosp. Jahr	Hosp. Dauer (Wo)	Haut	Mund	Conjunctiven	Nase	Genitale	Anus	Vorausgehender Infekt, Medikament	Vermutete Ursache
1	VW	19	m	31	1	+	+	+	+	+	—	—	—
2	AR	17	m	32	2	+	+	+	+	+	—	—	6 Jahre rezidiv.
3	HH	21	m	37	2	+	—	+	—	—	—	Pockenimpfung 3 Wo.	—
4	SK	37	m	36	5	+	+	—	—	—	—	Heiserkeit	—
5	JE	17	m	39	3	+	+	—	—	+	—	—	Focus
		19		41		+	+	—	—	+	—	—	Tonsillektomie
6	SW	24	m	39	2	+	+	+	—	+	—	«Grippe» Antipyrin	Tons. Focus
7	SA	18	m	42	2	+	+	+	+	+	—	—	—
8	WB	41	f	43	2	+	—	+	—	—	—	—	—
9	ST	31	m	44	2	+	+	—	—	—	+	—	—
		32		45	2	+	+	+	+	+	—	Erkältung	—
10	KW	20	m	45	2	+	+	+	—	+	—	Bronchitis	—
11	DE	20	m	47	5	+	+	+	—	—	—	Bronchitis	Focus
12	SR	25	m	47	1	+	+	—	—	+	+	Halsschmerz	—
13	TR	25	m	49	2	+	+	—	—	—	—	Fieber	Focus
14	GE	37	f	49	2	+	—	+	—	—	—	Angina	—
15	PV	26	m	53	1	+	+	—	—	+	—	«Grippe»	—
16	KR	55	f	54	2	+	+	—	—	—	—	—	—
17	AL	48	f	55	2	+	+	—	—	+	—	Optalidon, Saridon wegen Mens.	Fix. Arzn. Ex.?
18	AY	33	f	59		+	+	+	—	—	—	Angina, Rubeolen-kontakt. Treupel	—
19	DL	21	f	59	3	+	+	+	—	+	—	—	—
20	KF	65	f	61	4	+	+	—	—	+	—	PCP, Hygroton Adelphan-Esidrex	—
21	BF	31	m	63	3	+	+	—	—	—	+	Pyramidon-Veronal	Pyramidon Reexp.
22	SO	25	m	63		+	+	+	—	+	+	Bronchitis	Viruspneumonie
23	ZE	63	m	65	2	+	+	+	—	—	—	Insolation	—
24	SA	60	m	65	5	+	+	+	—	—	—	Butazolidin, Lumbago	Virus?

und *Costello* beschrieben wurden, traten nie auf. Einzig in unserem Fall 8 kam es zu einer Iritis.

An der Mundschleimhaut fanden sich Erosionen und schmierig belegte Ulcera, die Lippen waren meist borkig belegt.

Die Nasenschleimhaut war nur bei 4 Patienten betroffen mit Veränderungen wie an den Lippen. Genital und perigenital fanden sich in unseren Fällen Bläschen und Erosionen an Glans und Urethralostium bzw. an den Labien und an der Vagina. Seltener fanden sich ähnliche Veränderungen anal und perianal.

c) Beteiligung innerer Organe

Unter Berücksichtigung von Lungenbefunden, wie sie durch *Reinhart* mitgeteilt worden sind, verdient dieses Organ neben den Haut- und Schleimhautveränderungen ein besonderes Interesse bei Fällen von E. e. m. maius.

Nur in einer unserer Beobachtungen (No. 22, Tabelle II) fand sich ein eindeutiger Lungenbefund: eine diffuse Verschattung, röntgenologisch vereinbar mit dem Bild einer Viruspneumonie.

d) Bemerkungen über ätiologische Faktoren

Bei den auf Tabelle II wiedergegebenen Beobachtungen fällt auf, dass dem Ausbruch des Exanthems häufig, in 11 Fällen, ein Geschehen mit infektiösem Charakter vorausgegangen ist (Infekt des Respirationstraktes). Erwähnenswert ist, dass bei 9 von diesen 11 Fällen angeblich keine Medikamente eingenommen wurden.

In einem von 24 Fällen kam das Exanthem 3 Wochen nach einer Pockenimpfung zum Ausbruch. Darauf wurde auch in der Literatur aufmerksam gemacht, ohne dass sich indessen Schlussfolgerungen ziehen lassen.

2 Fälle (No. 17 und 21) stehen in fraglichem Zusammenhang mit Medikamenten. Beide Beobachtungen waren Rezidive, und es wurden simultan mehrere Medikamente (Analgetika resp. Sedativa) eingenommen.

Zum Schluss sei noch erwähnt, dass die Medikamentengruppe der Sulfonamide weder als vermutete noch als nachgewiesene Ursache eines Exanthems vom Typus E. e. m. in unserem Krankengut erscheint. In früheren Jahren haben wir Sulfonamide zur Behandlung des E. e. m. mit gutem Erfolg verwendet. So wurden beispielsweise

auf Tabelle II Fall 4 mit Prontosil, die Fälle 7 und 8 mit Sulfathiazol, Fall 9 mit Sulfathiazol und Sulfisomidin, Fall 10 mit Sulfabenzoylamid (und Penicillin), die Fälle 13 und 15 mit Sulfisomidin und Fall 17 mit Sulfisoxazol behandelt.

Durch die Erwähnung dieser Aufzeichnungen aus früheren Jahren soll nicht der Anschein erweckt werden, dass die Sulfonamidbehandlung heute bei einem multiformen Erythem die Therapie der Wahl ist.

e) Besonderes

Besondere Erwähnung verdient die Beobachtung bei einem 72jährigen Mann, der in Tabelle II nicht aufgeführt wird: die ersten Hautveränderungen waren bei ihm im Anschluss an eine Behandlung mit Phenylbutazon aufgetreten. Die Symptome, Bläschen und Erosionen der Mundschleimhaut sowie Rötung und Schwellung der Lider, heilten jedoch nach Absetzen der Injektionen von Phenylbutazon in kurzer Zeit ab. Einige Monate später erhielt der Patient erneut 2 Injektionen von je 600 mg Phenylbutazon. Schon am nächsten Tag traten Purpura und Stomatitis auf und wenig später kam es zum Vollbild eines Lyell-Syndroms. Gleichzeitig bestand eine Thrombopenie. Wohl im Zusammenhang damit traten gastro-intestinale Blutungen auf, denen der Patient schliesslich erlag.

2. Erythema exsudativum multiforme minus

Da katamnestische Untersuchungen ambulanter Patienten im allgemeinen wenig ergiebig sind, wurden nur die Fälle von E. e. m. minus der Jahre 1959–1965 in allen Einzelheiten geprüft.

In den erwähnten 7 Jahren wurden 185 Fälle von E. e. m. minus bei ambulanten Patienten diagnostiziert. Diese Zahl von Erythemen korrespondiert mit einer Patientenzahl von 166 (19 Fälle waren Rezidive bei schon registrierten Patienten).

Die Untersuchungsergebnisse über 82 von 166 Patienten haben wir in dieser Studie auswerten können. Bei 58 von 82 Patienten mit E. e. m. minus war ausschliesslich die Haut betroffen, bei den restlichen 24 Patienten bestanden diskrete Veränderungen von Mundschleimhaut und/oder Genitalschleimhaut und/oder Konjunktiva. Fieber fehlte fast immer.

Bezüglich Ätiologie fand sich anamnestisch häufig die Angabe über vorausgegangene Infekte. Insolation wurde in 9 von 82 Fällen erwähnt. Diese Hypothese konnte jedoch nicht durch Lokalisation und Aus-

breitung der Hautveränderungen gestützt werden. 4 Patientinnen waren gravid. Medikamenteneinnahme war der Hauteruption in mehreren Fällen vorausgegangen; dabei standen Analgetika und Antipyretika im Vordergrund, ohne dass – vielleicht mit einer Ausnahme – Beweise für einen Kausalzusammenhang vorlagen. Dies gilt ebenso für 4 Patienten, die neben anderen Medikamenten Sulfonamide eingenommen hatten.

Bei dem als Ausnahme erwähnten Patienten handelte es sich um einen 67jährigen Mann, der schon früher anlässlich eines grippalen Infektes auf Phenylbutazon mit einem E. e. m. minus reagiert hatte. Dieser Patient nahm dann in monatlichenAbständen wegen Arthrose Phenylbutazon ein und reagierte jedesmal mit einem E. e. m.

Wir haben Fragebogen an die Patienten, die in den Jahren 1959–65 ambulant behandelt wurden, ausgesandt, um nähere Einzelheiten in Erfahrung zu bringen. Auf diesen Fragebogen wurden folgende Auskünfte erbeten:

1. Hatte der Patient seit der Konsultation weitere Schübe von E. e. m. durchgemacht?
2. Wenn ja, waren weitere Schübe nach der Meinung des Patienten mit der Einnahme von Medikamenten im Zusammenhang?
3. Waren vom Patienten je eines der bei uns gebräuchlichen langwirksamen Sulfonamide eingenommen worden? Wenn ja, war diese Einnahme von Hautveränderungen gefolgt?

Aus naheliegenden Gründen (Wegzüge, Fremdarbeiter, inzwischen verstorben, usw.) waren zahlreiche Patienten nicht erreichbar. Es gingen 42 Antworten ein. Alle waren in einigen Punkten verwertbar. 10 von 42 Patienten – rund ein Viertel – gaben an, sie hätten seit der damaligen Konsultation weitere Schübe von E. e. m. gehabt. 2 dieser 10 Patienten vermuteten einen Zusammenhang mit einem Analgetikum.

7 von 40 Patienten berichteten, sie haben vor und/oder nach der letzten Konsultation ein langwirkendes Sulfonamid eingenommen. In keinem dieser Fälle sei eine Hautreaktion aufgetreten.

II. Schlussfolgerungen

1. Terminologisch erweist es sich als zweckmässig, von «multiformen Erythemen» zu sprechen. Die Ätiologie und Pathogenese sind im wesentlichen noch unabgeklärt und sicher uneinheitlich im

Sinne der Broqschen «Réaction cutanée». Es empfiehlt sich, die multiformen Erytheme in 2 Gruppen aufzuteilen: in «Erythema exsudativum multiforme (E. e. m.) minus» und «E. e. m. maius».

Die allzu grosszügige Verwendung des Begriffes «Stevens-Johnson Syndrom» (St.-J. S.), wie sie im anglo-amerikanischen Schrifttum üblich ist, ist weder historisch gerechtfertigt noch zweckmässig.

2. Für die Ätiologie der multiformen Erytheme verdient das infektiöse Moment das Hauptinteresse. Familiäre Häufungen von Fällen sowie die Beobachtung kleiner Epidemien unterstreichen dies. Als weitere ätiologische Faktoren kommen in Frage: Nahrungsmittel, hormonale, physikalische und ferner chemische Einflüsse, z. B. Medikamente.

3. Im Rahmen katamnestischer Untersuchungen wurden die Aufzeichnungen über Fälle von multiformen Erythemen (gesondert nach E. e. m. minus und E. e. m. maius) der Dermatologischen Universitäts-Klinik und -Poliklinik Basel, aus den Jahren 1931 bis 1965, d. h. innerhalb einer Zeitspanne von 35 Jahren, gesichtet. Dabei fanden sich:

Total 695 Fälle von E. e. m. minus, d.h. durchschnittlich 24 Fälle pro Jahr. Abweichungen von diesem Durchschnitt werden diskutiert.

Total 24 Patienten mit E. e. m. maius, d. h. durchschnittlich 0–2 Beobachtungen pro Jahr. Diese Fälle sind also selten.

Diese Fallzahlen wurden in Beziehung gesetzt:

a) zu den Jahrestotalen dermatologischer Patienten der Universitätsklinik Basel (1965 Anstieg auf beinahe die doppelte Grösse von 1931);

b) zur mittleren Wohnbevölkerung des Kantons Basel-Stadt (Zunahme von 156800 [1931] auf 237300 [1965]);

c) zu den durch die Spitalapotheke des Bürgerspitals Basel jährlich aufgewendeten Beträgen für den Gesamt-Medikamentenverbrauch. Dabei zeigt sich, dass weder die Häufigkeit des E. e. m. minus noch diejenige des E. e. m. maius parallel zum Gesamt-Medikamentenverbrauch verlaufen;

d) zu den von der Spitalapotheke des Bürgerspitals Basel jährlich aufgewendeten Beträgen für den Verbrauch von per oral verabreichten Sulfonamiden. Auch hier zeigt sich *keine* Parallele zu der Frequenz des E. e. m. minus oder des E. e. m. maius.

Die Krankengeschichten der 24 oben erwähnten stationär behandelten Patienten mit E. e. m. maius wurden analysiert: Sulfonamide erschienen in diesem Krankengut weder als vermutete noch als nachgewiesene Krankheitsursache. Zum Schluss wurden die Aufzeichnungen über 166 Patienten mit E. e. m. minus der 7-Jahres-Periode 1959–1965 analysiert: 82 von 166 Beobachtungen waren auswertbar. Bei 42 dieser 82 Patienten konnten nachträglich durch Aussendung von Fragebogen zusätzliche Angaben erhalten werden.

III. Literatur

Caroll, O. M.: Stevens-Johnson syndrome associated with longacting sulfonamides. J. amer. med. Ass. *195:* 691 (1966).

Claxton, R. C.: A review of 31 cases of Stevens-Johnson syndrome. Med. J. Austr. *26:* 963–967 (1963).

Costello, M. J.: Bullous dermatoses (diagnosis, classification and treatment). N. Y. St. J. Med. *53:* 2075–2088 (1953).

Fiessinger, N.: zit. bei *Mach, R. S.*

Fletcher, M. W. and *Harris, R.:* Erythema exsudativum multiforme (Hebra) – bullous type. J. Pediat. *27.*

Heite, H. J.: Zur Abgrenzung des Syndroma muco-cutaneo-oculare acutum Fuchs vom Erythema exsudativum multiforme. Arch. klin. exp. Derm. *207:* 354–376 (1958).

Howard, G. M.: The Stevens-Johnson syndrome (ocular prognosis and treatment). Amer. J. Ophthal. *55:* 146–151 (1963).

Larribaud, J.: A propos de quatorze observations d'ectodermose érosive pluriorificielle. Soc. méd. milit. franç. Bull. *57:* 136–141 (1963).

Mach, R. S.: Syndromes muco-cutanés avec complications oculaires. Helv. med. Acta *7:* 552–564 (1941).

Reinhardt, U.: Erythema exsudativum multiforme und andere Komplikationen während einer Endemie primär atypischer Pneumonien durch Mycoplasma pneumoniae. Schweiz. med. Wschr. *96:* 1027–1032 (1966).

Stevens, A. M. and *Johnson, F. C.:* A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. Amer. J. Dis. Child *24:* 526–533 (1922).

Thomas, B. A.: The so-called Stevens-Johnson syndrome. Brit. med. J. *i:* 1393–1397 (1950).